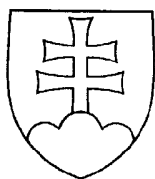


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 247

- (21) Číslo prihlášky: **1633-95**
(22) Dátum podania: **22.12.1995**
(31) Číslo priority: **94 15805**
(32) Dátum priority: **28.12.1994**
(33) Krajina priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia: **04.09.1996**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **18.01.2001**
(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl⁷:

C 07D 417/12
A 61K 31/445

(73) Majiteľ patentu: **SANOFI, Paris, FR;**

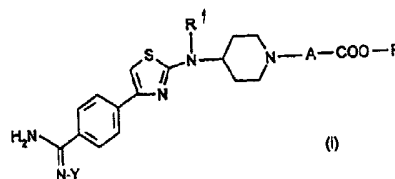
(72) Pôvodca vynálezu: **Badorc Alain, Roquettes, FR;**
Bordes Marie-Françoise, Labarthe sur Leze, FR;
De Cointet Paul, Toulouse, FR;
Herbert Jean-Marc, Tournefeuille, FR;
Maffrand Jean-Pierre, Portet/Garonne, FR;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov vynálezu: **Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, spôsob ich prípravy a farmaceutické prípravky, ktoré ich obsahujú**

(57) Anotácia:

Sú opísané substituované deriváty 4-fenyltiazolov všeobecného vzorca (I), spôsob ich prípravy a farmaceutické prípravky, ktoré ich obsahujú s tým, že všeobecné symboly R, A, R¹ a Y majú významy, ako boli uvedené v nároku 1.



Oblasť techniky

Vynález sa týka nových derivátov 2-amino-4-fenyl-tiazolu, ich solí, spôsobu ich prípravy a farmaceutických prípravkov, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

Nové deriváty 2-amino-4-fenyl tiazolu a ich soli podľa vynálezu, neboli doposiaľ pripravené.

Aktivovanie a zhlukovanie doštičiek je v spojitosti s patologickými stavmi, ako sú ťažkosti kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho systému, práve tak ako ťažkosti tromboembolickej v spojitosti s aterosklerózou alebo cukrovkou, ako je napríklad angína instabilis, mozgová mŕtvička, restenóza po angioplastike, endarterektómia, retrombóza po trombolýze, infarkt, demencia ischemického pôvodu, ochorenia periférnych artérií, hemodialýza, aurikulárna fibrilácia alebo použitie vaskulárnych protéz, premostenie aorto - koronárne, ale tiež osteoporóza, rakovina, metastázy či glomerulonefritída.

Účasť doštičiek pri týchto patologických stavoch je podmienená ich schopnosťou tvoriť zhluky alebo usadeniny, najmä potom na stenách artérií, poškodených natofko, že môžu prasknúť.

Je známe, že doštičky majú závažnú úlohu pri udržiavaní hemostázy a pri patogenéze arteriálnej trombózy. Bolo dokázané, že sa aktivita doštičiek zvyšuje počas koronárnej trombolýzy, čo môže spôsobiť reperfúziu s upchaním artérie.

Klinické štúdie s aspirínom a ticlopidínom dokázali, že inhibovanie zhlukovania doštičiek je jednou z účinných možností, ako predchádzať kardiovaskulárnym nehodám u väčšiny typov rizikovej populácie.

Doštičky sú aktivované veľkým počtom agonistov, čo má za následok modifikovanie ich foriem, ako i modifikovanie vylučovania granulózneho obsahu a zhlukovania. Zhlukovanie doštičiek prispieva nakoniec k tvorbe usadenín a zrazenín.

Bolo už identifikovaných viacero endogénnych agonistov, ako je adenosín-5'-difosfát (ADP), serotonin, kyselina „arachidonová“, doštičkový aktivačný faktor (PAF), adrenalín, trombín alebo kolagén.

So zreteľom na možnosť súčasného pôsobenia väčšieho počtu endogénnych agonistov pri aktivovaní funkcií doštičiek a ich zhlukovania sa javí žiaduci inhibítor, pôsobiaci proti všetkým agonistom ako účinnejšie protidoštičkové činidlo, v porovnaní s doteraz bežne dostupnými liekmi, ktoré sú de facto produktmi so špecifickou účinnosťou proti tomu či onému konkrétnemu agonistovi.

Činidlá používané v súčasnosti proti zhlukovaniu doštičiek sú účinné iba proti určitému typu agonistov. To je práve prípad aspirínu, ktorý je aktívny proti kyseliny „arashiidonovej“, ticlopidínu, ktorý je aktívny proti ADP, inhibítorov syntetázy tromboxánu A₂ alebo antagonistov receptora tromboxánu A₂, či dokonca hirudínu, pôsobiaceho proti trombinu.

V poslednom čase vstúpil do hry spôsob spoločný všetkým agonistom. Ide o aktivovanie bunkového komplexu glykoproteínu GP IIb/IIIa, ktorý viaže cirkulujúci fibrinogén, predstavujúci väzbu medzi väčším počtom doštičiek, a teda i zhlukovanie doštičiek. Z posledných prehľadov sa javí byť záujem na produktoch antagonistických na GP IIb/IIIa, pozri napríklad *Drugs of the Future*, 19 (2), 135 - 159 (1994) alebo 19 (5), 461 - 476 či 19 (8), 757 - 764.

GP IIb/IIIa nestimulovaných doštičiek sa neviaže na rozpustné proteíny. Naopak, GP IIb/IIIa aktivovaných doštičiek je známy väzbou na adhezívne proteíny ako je fibrinogén, Willebrandov faktor, fibronektín alebo vitronektín. Väzba fibrinogénu a Willebrandovho faktora na GP IIb/IIIa spôsobuje agregáciu doštičiek. Väzba fibrinogénu je sprostredkovaná čiastočne sekvenciou Arg-Gly-Asp (RGD), spoločným adhezívnym proteínom, ktoré sa môžu viazať na GP IIb/IIIa (*Thromb. Res.* 72, 231 - 245 (1993)).

Antagonisty GP IIb/IIIa boli už predmetom patentových prihlášok, napríklad EP-608858, EP-542363, EP-539343, EP-478363, EP-623595, WO 93/14077, WO 94/22910 a pred niekoľkými rokmi boli vlastnosti antitrombotických inhibítorov GP IIb/IIIa opísané, pozri *Drugs of the Future*. Medzi študovanými látkami sa ukázalo, že monoklonálna protilátka c7E3 (Abciximab) má zaujímavé antitrombotické vlastnosti v klinickej praxi pre ľudí, pozri *N. Eng., J. Med.* 330, 956 - 961, 1994. Výsledky sú obzvlášť zaujímavé, pretože z nich vyplýva, že takéto látky ašpirujú na funkciu preventorov trombózy a s tým spojených komplikácií. Je však nutné intravenózne podávanie. Ale medzi inhibítormi GP IIb/IIIa študovanými v tom čase na ľuďoch, sa ukazuje, že u niektorých možno pozorovať aktivitu pri orálnom podávaní.

To platí obzvlášť pre zlúčeniny, ako sú SC 54684, L 703-014, GR 144 053, DMP 728 a dokonca BIBU-104 (Zablocki, J. A. a spol., *Exp. Opin. Invest., Drugs* 5, 449 - 455 (1994)).

Podstata vynálezu

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu uvedeného všeobecného vzorca (I) sa odlišujú od ostatných derivátov 1,3-tiazolu svojou originálnou štruktúrou i neočakávanými farmakodynamickými vlastnosťami. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú totiž afinitu pre receptory fibrinogénu, teda komplex glykoproteínov IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Obzvlášť potom sa tento vynález týka nových inhibítorov zhlukovania doštičiek ako antagonistov receptorov GP IIb/IIIa nepeptidických štruktúr s účinnosťou cestou parenterálnou alebo orálnou.

Ďalší vývoj antagonistov, aktívnych proti GP IIb/IIIa podaním orálnou cestou predstavuje nový a sľubný prístup pre terapiu patologických stavov, závislých od zhlukovania doštičiek.

Je tu teda stále potreba mať k dispozícii špecifické činidlo proti zhlukovaniu doštičiek GP IIb/IIIa, ktoré by inhibovalo aktivovanie a zhlukovanie doštičiek, ktoré sú predpokladanými agonistami. Malo by ísť o aktivitu pri orálnom podávaní.

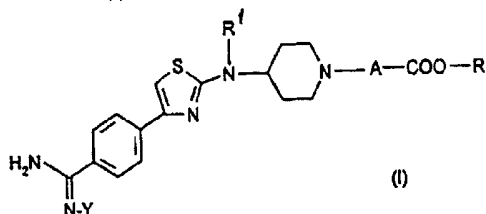
Takýto inhibítor by mal mať terapeutické vlastnosti proti zhlukovaniu sa doštičiek, a to účinnejšie ako je to v prípade špecifických antagonistov dostupných doteraz.

Takže tento vynález sa týka derivátov tiazolu použiteľných ako antagonisty glykoproteínových komplexov GP IIb/IIIa, farmaceutických prípravkov s ich obsahom, použitie takýchto látok alebo spolu s inými antitrombotickými činidlami ako antikoagulanty a/alebo trombolitiká, a to na liečenie tromboembolytických ťažkostí a všetkých patologických stavov v nadväznosti na predchádzajúce javy.

Tento vynález sa rovnako týka sústav aktívnej látky vo farmaceutických prípravkoch spolu s antikoagulantami a najmenej jednou zlúčeninou podľa tohto vynálezu, pričom ako antikoagulanty prichádzajú do úvahy warfarín, heparín, boro-peptidy, hirudíny alebo argatroban či činidlá proti

zhlukovaniu doštičiek ako je aspirín, ticlopidín alebo tromboolytické, činidlá ako je tkanivový aktivátor plazminogénu, anistrepláza, urokináza alebo streptokináza alebo ich spoločnej sústavy, pričom prípravy, obsahujúce takéto zmesi, sú použiteľné pri inhibovaní zhlukovania doštičiek a rŕžkostí typu tromboembolických.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu zodpovedajú všeobecnému vzorcu (I)



kde

R^1 znamená vodík, alkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s tromi až ôsmimi atómami uhlíka, aralkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu alkoxykarbonylalkylovú alebo (alkoxykarbonylaryl)-alkylovú, v ktorých tak alkoxylový podiel, ako i alkylový podiel majú jeden až tri atómy uhlíka, ďalej skupinu karboxyalkylovú alebo (karboxyaryl)-alkylovú, kde alkylová časť má vždy jeden až tri atómy uhlíka,

A znamená buď

(i) metylénovú skupinu, prípadne substituovanú raz či dvakrát alkylovou skupinou s jedným až piatimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou, kde alkoxylová časť má jeden až päť atómov uhlíka, skupinou alkoxykarbonylalkylovou, kde alkoxylové a alkylové časti majú jeden až päť atómov uhlíka, skupinou karboxyalkylovou, kde alkylová časť má jeden až päť atómov uhlíka, ďalej skupinou fenylovou či benzylovou, nesubstituovanou či substituovanou na aromatickom jadre alkylovou či alkoxylovou skupinou vždy s jedným až piatimi atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, halogénom alebo skupinou trifluórmetylovou, ďalej potom skupinou pyridylovou, alebo

(ii) etylénovú skupinu,

R znamená vodík, alkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka, arylovú alebo aralkylovú skupinu s alkylovou časťou s jedným až piatimi atómami uhlíka, pričom dané skupiny arylové alebo aralkylové sú nesubstituované alebo substituované na aromatickom jadre skupinou hydroxylovou, alkoxylovou či alkanoyloxylovou vždy s jedným až tromi atómami uhlíka, halogénom, skupinou trifluórmetylovou alebo alkylovou s jedným až piatimi atómami uhlíka,

Y znamená vodík, skupinu vzorca $-COOR^2$, kde R^2 znamená alkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka, skupinu arylovú alebo aralkylovú s alkylovou časťou s jedným až piatimi atómami uhlíka, pričom dané skupiny arylové alebo aralkylové môžu byť prípadne substituované na aromatickom jadre alkylovou skupinou s jedným až piatimi atómami uhlíka alebo skupinou $-COR^3$, kde R^3 znamená alkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka.

Do rozsahu spadajú i ich soli.

Podľa tohto vynálezu sa výrazom arylová skupina mieňa arylové jadro, napríklad so šiestimi až desiatimi atómami uhlíka, najmä potom fenylové, 1- alebo 2-naftylové. Práve tak arylový diel aralkylových skupín, ďalej skupín (alkoxykarbonylaryl)-alkylových a (karboxyaryl)-alkylových podľa tohto vynálezu znamená výhodne aromatické jadro, na-

príklad so šiestimi až desiatimi atómami uhlíka, najmä fenylové, 1- alebo 2-naftylové.

Soli zlúčenín vzorca (I) podľa tohto vynálezu zahŕňajú soli získané tak s minerálnymi, ako i organickými kyselinami, ktoré umožňujú oddelenie alebo kryštalizáciu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ako je to v prípade kyseliny pikrovej, oxalovej alebo inej opticky aktívnej, ako je napríklad kyselina mandľová alebo gafrosulfónová, ako i soli farmaceuticky prijateľné, ako sú hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, octany, hydrogensírany, dihydrogenfosforečnany, metánsulfonany, soli kyseliny metylsírovej, maleinovej, fumarovej, sulfonáty, 2-naftalénsulfonáty, glykoláty, glukonáty, soli kyseliny citrónovej, izetiónovej, benzoovej, salicylovej, askorbovej, vínnej, jantárovej, mliečnej, glutarovej, toluénsulfónovej alebo i soli anorganických zásad vo forme solí alkalických kovov, ako sú napríklad soli sodné.

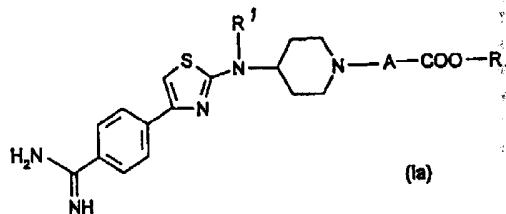
Do rozsahu tohto vynálezu sú zahrnuté i izoméry optické zlúčenín všeobecného vzorca (I), obsahujúce prípadne chirálne centrum, ako i ich soli.

Integrujúcu časť tohto vynálezu tvoria i enantioméry a racemické zmesi zlúčenín vzorca (I).

V tomto vynáleze môžu byť alkylovými alebo alkoxylovými skupinami skupiny priame alebo vetvené. Ako príklady alkylových skupín možno uviesť: metylovú, etylovú, n-propylovú, izopropylovú, n-butylovú, sek.-butylovú alebo terc.-butylovú, zo skupín alkoxylových, potom metoxylovú, etoxylovú, n-propoxylovú, izopropoxylovú, n-butoxylovú, sek.-butoxylovú alebo terc.-butoxylovú.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú tie, kde R znamená skupinu metylovú či etylovú.

Inú skupinu výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu predstavujú látky všeobecného vzorca (Ia)



kde

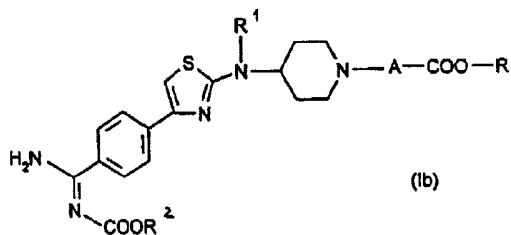
A znamená metylovú skupinu, prípadne monosubstituovanú,

R^1 znamená vodík, skupinu metylovú, karboxylalkylovú alebo alkoxykarbonylalkylovú a

$-COOR$ má významy ako to bolo uvedené pri všeobecnom vzorci (I),

ako i ich soli.

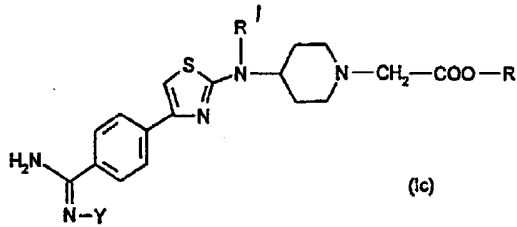
Ďalšiu skupinu výhodných zlúčenín podľa tohto vynálezu predstavujú látky všeobecného vzorca (Ib)



kde

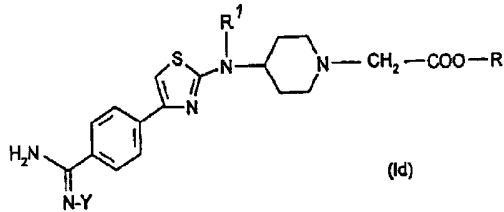
A znamená metylénovú skupinu, prípadne monosubstituovanú a COOR, R¹ a R² majú významy, ako boli uvedené pri vzorci (I), ako i ich soli.

Obzvlášť výhodnú skupinu predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca (Ic)



kde R, Y a R¹ majú významy, ako to bolo uvedené pri všeobecného vzorci (I), ako i ich soli.

A úplne obzvlášť výhodnú skupinu predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca (Id)



kde

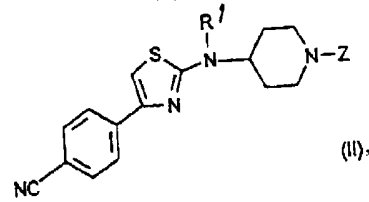
R¹ znamená vodík, skupinu karboxyalkylóvú alebo alkoxykarbonylalkylóvú, R znamená vodík, metylóvú alebo etylóvú skupinu a Y má významy, ako boli uvedené pri všeobecnom vzorci (I) a práve tak ich soli.

Ako zlúčeniny celkom mimoriadne výhodné možno uviesť:

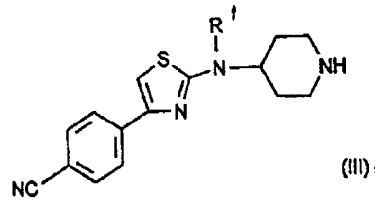
- a) metylester kyseliny (4-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-ylamino}-piperidín-1-yl)-octovej,
- b) kyselinu (4-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-ylamino}-piperidín-1-yl)-octovú,
- c) metylester kyseliny (4-{4-[4-(amino-N-etoxykarbonylimino)-metyl]-fenyl]-1,3-tiazol-2-ylamino}-piperidín-1-yl)-octovej,
- d) etylester kyseliny (4-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-ylamino}-piperidín-1-yl)-octovej,
- e) etylester kyseliny (4-{4-[4-(amino-N-etoxykarbonylimino)-metyl]-fenyl]-1,3-tiazol-2-ylamino}-piperidín-1-yl)-octovej,
- f) kyselinu (4-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-N-karboxymetylamino}-piperidín-1-yl)-octovú,
- g) etylester kyseliny 3-(N-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}-N-(1-etoxykarbonylmetylpiperidín-4-yl)amino)-propiónovej,
- h) kyselinu 3-[N-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}-N-(1-karboxymetylpiperidín-4-yl)amino]-propiónovú,
- i) etylester kyseliny 3-[N-{4-[4-(aminoetoxykarbonylimino metyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}-N-(1-etoxykarbonylmetyl piperidín-4-yl)-amino]-propiónovej, ako i ich soli.

Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) s použitím medziproduktov všeobecného vzorca (II) ako východiskových látok. Postup spočíva vo vykonaní týchto stupňov:

a) chrániacej skupiny na aminofunkcii sa zbaví zlúčenina všeobecného vzorca (II)



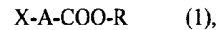
v ktorej R¹ má významy, uvedené pri všeobecnom vzorci (I) a Z znamená skupinu, chrániacu aminofunkciu, ako je skupina benzylová a získa sa tak voľný amin vzorca (III)



kde R¹ má významy, ako boli uvedené pri vzorci (I); ak Z znamená benzylovú skupinu, potom tú možno odstrániť pôsobením chlórformávanov,

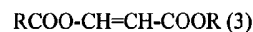
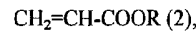
b) získaná látka vzorca (III) sa N-alkyluje

(i) buď reakciou s halogénovaným derivátom vzorca (I)

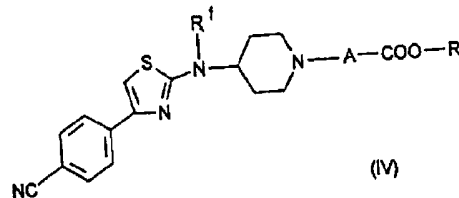


kde X znamená nukleofügnu skupinu, ako je skupina tosylová alebo halogén, výhodne chlór či bróm a A i R majú významy, ako boli uvedené pri všeobecnom vzorci (I), a to v rozpúšťadle, ako je napríklad niektorý z alkoholov alebo dimetylformamid za prítomnosti alkalicky reagujúceho činidla, ako je uhličitan alkalického kovu alebo trietylamin,

(ii) alebo Michaelovou reakciou s α,β -nenasýtenou kyselinou vo forme esteru, teda látky všeobecného vzorca (2) alebo (3)

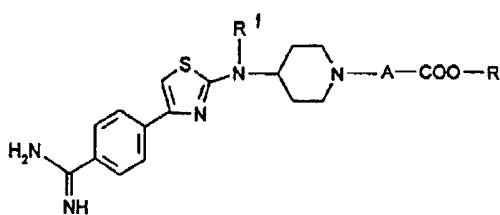


v prostredí alkanolu, pričom R má významy podľa vzorca (I) a získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca (IV)



kde A, R a R¹ majú významy podľa vzorca (I),

c) získaná zlúčenina sa spracuje Pinnerovou reakciou, teda reakciou nitrilu vzorca (IV) v kyslom prostredí v alkanole, získa sa tým imidat, ktorý potom ďalšou reakciou s amoniakom poskytuje amidin vzorca, ktorý zodpovedá štruktúre I, kde Y = H

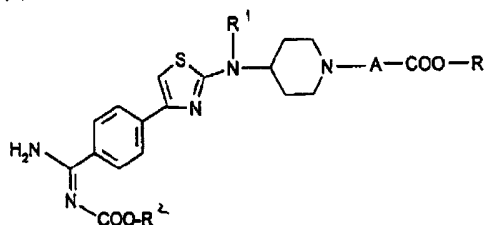


kde A, R a R¹ majú významy, ako to bolo uvedené pri vzorci (I), v ktorom Y = H,

- d) v prípade potreby sa pôsobí na amidín zo stupňa (c)
 (i) buď esterom kyseliny chlórnavrečej vzorca



kde R² má významy podľa vzorca (I) v prostredí rozpúšťadla, ako je dimetylformamid v alkalickom prostredí, napríklad za prítomnosti trietylamínu alebo uhličitanu alkalického kovu za vzniku zlúčeniny vzorca



ktorý zodpovedá vzorcu (I) s tam uvedenými významami pre R¹, R², A a R s tým, že Y znamená -COOR².

(ii) alebo acylačným činidlom, ako je R³-CO-Cl, kde R³ má významy podľa vzorca (I) a získa sa tak zlúčenina vzorca (I), kde R¹, A a R majú významy podľa vzorca (I) a Y znamená -CO-R³,

e) v prípade potreby sa hydrolyzuje predchádzajúci ester, ako bol získaný v stupni (c), napríklad v kyslom prostredí za prítomnosti kyseliny chlorovodíkovej a získa sa tak látka vzorca (I), kde R znamená vodík alebo zodpovedajúcu soľ.

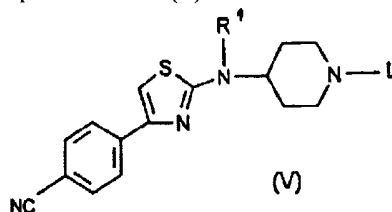
Medziprodukty všeobecného vzorca (II), kde R¹ má iné významy ako vodík, možno pripraviť jednoducho zo zodpovedajúcich zlúčenín vzorca (II), kde R¹ znamená atóm vodíka, a to reakciou s derivátmi vzorca R¹X, kde R¹ má významy, ako boli uvedené pre vzorec (I) a X znamená nukleofúgnu skupinu, ako je skupina alkylsulfonyloxylová, arylsulfonyloxylová alebo halogén, a to za prítomnosti buď silnej bázy ako je hydrid alkalického kovu, napríklad hydrid sodíka alebo terc.-butylát draslíka v bezvodom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid alebo tetrahydrofurán, alebo transferovou fázovou katalýzou (CTP) pevná látka/kvapalina za prítomnosti transferového katalyzátora, ako je napríklad tetrabutylamóniumbromid a bázy, ako je uhličitan draselný v prostredí inertného rozpúšťadla, ako je toluén.

V prípade, kde R¹ znamená zvyšok -CH₂-CH₂-COOR⁴, kde R⁴ znamená vodík alebo alkylovú skupinu s jedným či dvoma atómami uhlíka, možno získať zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde R¹ znamená skupinu -CH₂-CH₂-COOR⁴ výhodne zo zodpovedajúcich zlúčenín vzorca (II), kde R¹ znamená atóm vodíka, a to reakciou typu Michaelovej s použitím d,δ-nenasýtenej zlúčeniny vzorca CH₂=CH-COOR⁴, kde R⁴ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s jedným až dvoma atómami uhlíka, za podmienok CTP pevná látka - kvapalina za prítomnosti katalyzátora, a-

ko je tetrabutylamóniumbromid a ďalšie bázy, ako je uhličitan draselný, v inertnom rozpúšťadle, ako je toluén.

Medziprodukty všeobecného vzorca (II), kde R¹ znamená vodík, sa pripravujú známymi postupmi, najmä potom použitím Natschovho postupu, pozri Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. Katritzky, 1984, zv. 6, vždy s použitím východiskových zlúčenín, ktoré sú bežné alebo sa pripravujú známymi postupmi.

Zlúčeniny vzorcov (II), (III) a (IV) a ich soli sú novými látkami, predstavujúcimi ďalší aspekt vynálezu. Možno ich vyjadriť pomocou vzorca (V)

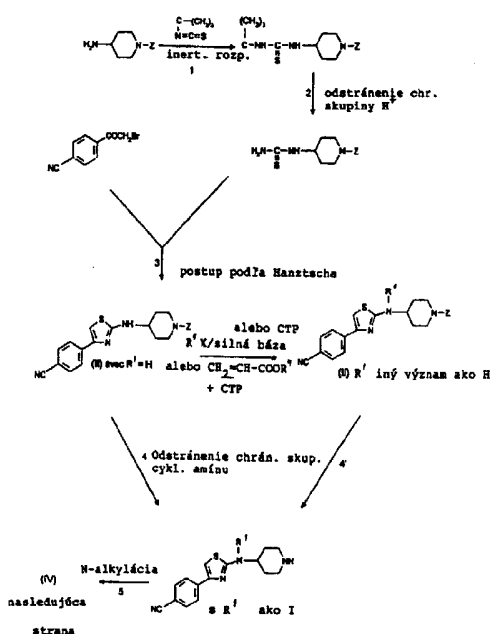


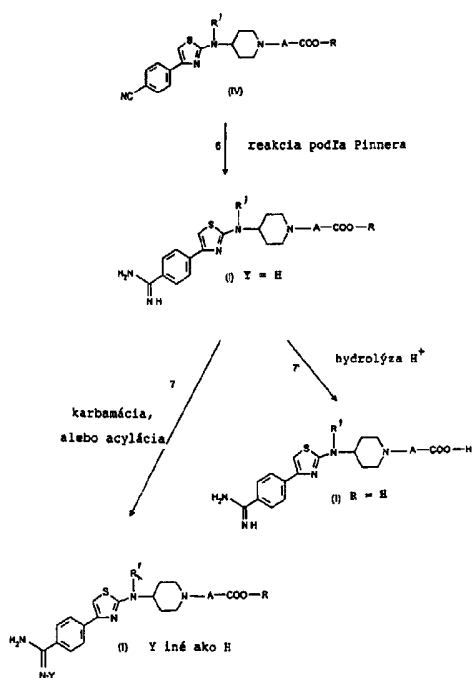
kde R¹ má tu už uvedené významy a L znamená vodík, skupinu Z alebo skupinu -A-COOR, keď Z, A a R majú tu už uvedené významy.

Zlúčeniny vzorca (II) tu zahŕňajú práve tak látky, kde jeden či viacero atómov vodíka, uhlíka alebo halogénu, obzvlášť chlóru alebo fluóru bolo nahradených rádioaktívnym izotopom, ako je napríklad trítium alebo C¹⁴. Takéto značné zlúčeniny sú použiteľné pri výskumných sledovaniach metabolizmu a farmakokinetiky, pri biochemických pokusoch a testoch, napríklad ligandov receptorov.

V schéme 1 je opísaný celok diskutovaných reakcií.

Schéma 1





So zreteľom na antagonistickú aktivitu pri fixovaní fibrinogénu na doštičky sú zlúčeniny podľa tohto vynálezu vítané v lekárstve a vo veterinárstve, hlavne pri liečení a profylaxii trombotických ťažkostí. Z literatúry je známy veľký počet takýchto ťažkostí a tie zahŕňajú najmä okluzívne vaskulárne ochorenia, ako je infarkt myokardu, angína pectoris, prechodné ischemické stavy, mozgové príhody trombotického pôvodu, aterosklerózy, periférne ochorenia artérií, nefropatie, retinopatie, pooperačné trombózy, pľúcne embólie, trombózy ciev a angioplastiky.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú práve tak zaujímavé a užitočné na profylaxiu periférnych a postoperačných komplikácií v dôsledku transplantácie niektorého z orgánov, najmä srdca alebo obličiek.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú práve tak vhodné pri liečení alebo profylaxii iných patologických stavov, do ktorých sú zapojené komplexy GP IIb/IIIa či iné receptory. Takže zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť napríklad použité pri potencovaní zjazvenia, pri liečení osteoporózy alebo reumatoidnej polyartritídy.

Tiež sa môžu zlúčeniny podľa tohto vynálezu použiť pri niektorých liečeniach ochorení rakovinového pôvodu a použiteľné sú i pri prevencii či zabrzdnení vývoja rakovinových metastáz.

Iný predmet tohto vynálezu sa týka farmaceuticky použiteľných solí zlúčenín podľa tohto vynálezu a ich použitia pri liečení alebo profylaxii trombotických ťažkostí a práve tak liekov, ktoré tieto soli obsahujú.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu boli predmetom biochemického i farmakologického sledovania.

Aktivita zlúčenín vzorca (I) podľa tohto vynálezu z farmakologického hľadiska bola zistená testami na zhlukovanie krvných doštičiek. Tieto boli vykonávané na vzorkách z ľudí, pavianov, psov, morčiat, králikov, krýs a myši a bolo tak možné stanoviť účinok týchto látok in vitro. Aktivita in vivo týchto produktov, podávaných intravenózne či orálne bola zameraná na opiciach rovnakými postupmi.

Zhlukovanie doštičiek bolo vyvolané podľa dvoch uvedených postupov.

Postup zhlukovania doštičiek zistený turbidimetricky, pozri G. V. Born, Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal, Nature 194, 927 - 929 (1962) alebo Savi a spol., Nouv. Rev. Fr. Hematol. 35, 115 - 118 (1993).

Zhlukovanie doštičiek (ľudských, psích, opičích, králičích, z morčienec, krýs, myši a králikov) bolo merané turbidimetricky pri 400 μ l plazmy bohatej na doštičky (PRP), ak bola takáto vzorka získaná odstredením krvi, premytej roztokom trisodnej soli kyseliny citrónovej, 3,8 % (9 objemov na 1 objem). Potom sa 400 μ l PRP vnesie do skúmavky, (900 otáčok za minútu, 37 °C). Zhlukovanie sa vyvolá pridaním 4 μ l roztoku agregáčného činidla.

Postup zrážania krvi celkovo podľa Diodati a spol., Circulation, 86, 1186 - 1193 (1992).

Zrážanie krvných doštičiek (psích) sa meria impedanciou s použitím krvi ako celku, premytej roztokom hirudínu s použitím 100 μ g/ml (9 objemov na 1 objem). Z takto premytej krvi sa zmieša 0,5 ml s 0,5 ml roztoku chloridu sodného (0,9 %) v agregáčnej skúmavke za potriasania pri 37 °C a potom sa ponorí do roztoku elektróda. Zhlukovanie sa zmeria za aktivovania pridaním 10 μ l roztoku zrážacieho činidla.

Študovanými zrážacími činidlami boli: ADP (2,5 alebo 6,25 μ M), kyselina arachidonová (500 μ M), kolagén (12,5 μ g/ml), trombín (0,1 μ l/ml) alebo PAF (0,5 μ M). V prípade testov in vitro sa pridá do skúmavky 10 μ l 10 %-ného roztoku DMSO s obsahom zlúčenín podľa tohto vynálezu, a to 30 minút pred začiatkom zrážania. Kontrolné pokusy sa vykonávajú za prítomnosti rovnakého objemu rozpúšťadla.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa vyznačujú účinnosťou proti zrážaniu krvných doštičiek v koncentrácii medzi 1 nM a 10 μ M v závislosti od použitia toho či oného zrážacieho činidla.

Po podaní orálne alebo intravenózne bola pozorovaná farmakologická aktivita s použitím opíc v dávkach kolísajúcich od 0,01 do 100 mg/kg.

Farmakologická účinnosť nárokových zlúčenín bola preukázaná použitím postupu, ktorý opísal Born G. V. „Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal“. Nature 194, 927 - 929 (1962), modifikácia pozri Savi a spol., Nouv.Rev.Hematol. 35, 115 - 119 (1993).

Zhlukovanie doštičiek bolo merané turbidimetricky na 400 μ l plazmy, bohatej na doštičky (platelet-rich plasma, PRP), ktorá bola získaná odstredením krvi, zachytávanej s použitím 3,8 % roztoku trinátriumpotrátu (objemovo 9/1).

Ako agregujúce činidlo bol použitý vždy adenosín-difosfát.

Výsledky sú uvedené ďalej v tabuľkách I až IV, vyjadrené pomocou IC₅₀, ED₅₀ a % inhibovania.

IC₅₀ je koncentrácia testovanej zlúčeniny, inhibujúcej in vitro 50 % zhlukovania (agregovania) doštičiek v porovnaní s kontrolnou vzorkou zo subjektu, ktorému nebola podaná testovaná látka.

ED₅₀ je účinná látka testovanej zlúčeniny, indukujúca in vivo 50 % inhibovania zhlukovania doštičiek.

% inhibovania sa prepočíta podľa ďalej uvedenej rovnice:

$$100 \cdot \frac{\text{agregovanie po podaní testovanej zlúčeniny}}{\text{agregovanie pred podaním}}$$

Testovaná látka bola podávaná orálne v dávke 1 mg/kg.

Zhlukovanie doštičiek bolo merané na ľudoch, pavianoch alebo morčatách.

Tabuľka I (ľudia)

IC ₅₀ (μM)	Príklady
1 < IC ₅₀ < 10	1,7,10,13,21,23
0,1 < IC ₅₀ < 1	22,24,27,28
1.10 ⁻³ < IC ₅₀ < 1.10 ⁻²	11,18-20,26

Tabuľka II (paviány)

IC ₅₀ (nM)	Príklady
0,15	29
6,6	30

Tabuľka III (morčatá)

ED ₅₀ (mg/kg)	Príklady
30 (p.o.)	14,33
13,5 (p.o.)	34
6,3 (p.o.)	31
3 (p.o.)	2
0,5 (p.o.)	16
0,08 (i.v.)	17
0,12 (i.v.)	3

p. o. = per os
i. v. = intravenózne

Tabuľka IV (paviány)

% inhibovania (4 hodiny)	vzorka príkladu
83 %	40
95 %	41
100 %	32,39

Tieto výsledky jasne dokazujú antagonistickú účinnosť nárokovaných zlúčenín vo vzťahu väzby fibrinogénu na doštičky.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú veľmi málo toxické; ich toxicita je kompatibilná s použitím ako lieku pri liečení uvedených ťažkostí a chorôb.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) možno upravovať do formy farmaceutických prípravkov na podávanie cicavcom, počítajúc do toho ľudí, pri liečení menovaných chorôb.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné soli sa môžu používať v denných dávkach od 0,01 do 100 mg na kg telesnej váhy u ošetrovaných cicavcov, výhodne s použitím dennej dávky 0,01 až 5 mg/kg.

V prípade ľudí môže dávka kolísť v rozsahu 0,1 až 500 mg za deň, najmä potom v rozmedzí 2 až 500 mg podľa veku liečeného a typu ochorenia, tu totiž ide o profylaxiu alebo vlastné liečenie.

Vo farmaceutických prípravkoch podľa tohto vynálezu sa účinná zložka používa zvyčajne v dávkovaní 0,01 až 500 mg, výhodne 0,2 až 500 mg, ešte výhodnejšie 0,2 až 200 mg účinnej zložky na dávkovanú jednotku.

Tento vynález sa teda týka tiež farmaceutických prípravkov, obsahujúcich ako účinnú zložku opísanú zlúčeninu. Prípravky sa upravujú do formy vhodnej na orálne alebo parenterálne podávanie.

V prípravkoch podľa tohto vynálezu na podávanie orálne, sublinguálne, subkutánne, intramuskulárne, intravenózne pod kožu, lokálne či rektálne sa môže účinná zložka podávať v bežných jednotkách, a to v zmesi so zvyčajnými farmaceutickými podkladmi a pomocnými látkami tak zvieratám, ako i ľuďom.

Jednotkami na podávanie orálnou cestou sú želatínové kapsuly, prášky, granulky alebo roztoky či suspenzie, ďalej zvyčajné formy na podávanie sublinguálne či inak ústne, do kože, intramuskulárne, intravenózne, intranasálne, ako i rektálne.

Pokiaľ sa pripravuje kompozícia v stlačenej forme, potom sa zmieša hlavná účinná zložka s farmaceutickým nosičom, ako je želatína, škrob, laktóza, horečnatá soľ kyseliny stearovej, mastenec, arabská guma a podobné látky všeobecne známe. Možno pridávať sacharózu alebo iné vhodné látky, alebo upraviť prípravky do formy s predĺženou či oneskorenou účinnosťou, z ktorých sa potom uvoľňuje kontinuálne vopred určené množstvo účinnej zložky.

Želatínové kapsuly sa pripravujú tak, že sa zmieša účinná zložka so zriedňujúcimi látkami a zmesou sa plnia želatínové kapsuly, mäkké či tvrdé.

Prípravok vo forme sirupu alebo elixíru môže obsahovať účinnú zložku spolu so sladidlom, výhodne bez kalorickej hodnoty, metylparabénom alebo propylparabénom ako konzervačnými látkami, ako i s činidlami, ktoré dodajú potrebnú chuť a zafarbenie.

Prášky a granulky, dispergovateľné vo vode, môžu obsahovať účinnú zložku v zmesi s disperzným činidlom alebo zmáčadlom, alebo látkami podporujúcimi tvorbu suspenzie, ako je polyvinylpyrolidón, a práve tak prípadne farbivá a látky, upravujúce príchuť.

Pri rektálnom podávaní sa pripravujú ako zvyčajne čapíky s použitím pomocných látok, topiacich sa pri rektálnej teplote, napr. ako je kakaové maslo alebo polyetylén glykoly.

Pri podávaní parenterálnom, intranasálnom alebo do očí sa použijú vodné suspenzie, izotonické roztoky v soľanke, či sterilné alebo injikovateľné roztoky s obsahom disperzných činidiel a/alebo zmáčadlami, farmakologicky kompatibilnými, ako sú napríklad propylén glykol alebo butylén glykol.

Práve tak možno upraviť účinnú zložku do formy mikrokapsúl, prípadne za prídania jedného pomocného činidla či prísady alebo väčšieho počtu týchto.

Účinnú látku možno rovnako podávať vo forme komplexu s niektorým cyklodextrínom, napríklad α,β alebo γ-cyklodextrínom, 2-hydroxypropyl-β-cyklodextrínom alebo metyl-β-cyklodextrínom.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Opísané prípravky a príklady opisujú bližšie postup podľa tohto vynálezu bez akéhokoľvek obmedzenia.

Príprava medziproduktov vzorcov (II), (III) a (IV)

Príprava I

N-(1-Benzylpiperidín-4-yl)-N'-terc.-butyltiomočovina

Látka 1

V 300 ml dichlórmetánu sa rozpustí 24,93 g 4-amino-1-benzylpiperidínu a potom sa prikvapáva za teploty miestnosti 16,7 ml terc.-butylizotiokyanátu. Za teploty miest-

ností sa reakčná zmes ďalej mieša 5 hodín, zriedi sa vodou a nechá dekantovať. Organický podiel sa oddelí a po vysušení bezvodým síranom sodným sa filtrát odparí. Kryštalizáciou zvyšku z petroleteru sa získajú vo výťažku 88 % biele kryštalíky s t. t. 137 °C.

Príprava II

Hydrobromid N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-tiomočoviny

Látka 2

Do roztoku (170 ml) 33 %-ného bromovodíka v kyseline octovej sa pridá 17 g N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-N-terc.-butyl-tiomočoviny a reakčná zmes sa mieša za teploty miestnosti 4 hodiny; ďalej sa zriedi dietyléterom, vylúčené kryštalíky sa odsajú a premyjú bohato dietyléterom. V kvantitatívnom výťažku sa získajú biele kryštalíky s t. t. 120 °C.

Príprava III

Dibrómhydrát 4-{2-[N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitrilu

Látka 3, II, R¹ = H

Do roztoku 18,38 g hydrobromidu N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-tiomočoviny v 200 ml metanolu sa pridá 12,46 g 4-kyánfenylobromidu a reakčná zmes sa zahrieva 4 hodiny do varu pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu miestnosti sa postupne pridáva 200 ml dietyléteru, vylúčená zrazenina sa odfiltruje a premyje dietyléterom. Vo výťažku 86 % sa takto získajú biele kryštalíky s t. t. 280 °C.

Príprava IV

4-{2-[N-(1-Benzylpiperidín-4-yl)-N-metyl-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitril,

látka 4.1, 00, R¹ = CH₃

Pripraví sa suspenzia 146 mg hydridu sodíka (60 %-ná disperzia v oleji) v 13 ml N,N-dimetylformamidu a za teploty miestnosti sa do nej prikvapáva roztok 1,3 g 4-{2-[N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitrilu v 5 ml N,N-dimetylformamidu a za nezmenenej teploty sa reakčná zmes mieša 15 minút. Po pridaní 0,23 ml metyljodidu sa reakčná zmes ďalej mieša za teploty miestnosti po 4 hodiny. Vleje sa do vody, nasleduje extrakcia do etylesteru kyseliny octovej, oddelený organický roztok sa premyje vodou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a po filtrácii sa filtrát zahustí. Zvyšok sa čistí chromatografovaním na silikagéli za eluovania dichlórmetánom. Vo výťažku 67 % sa získajú tak žlté kryštalíky s t. t. 136 °C.

Soľ kyseliny oxálovej a etylesteru kyseliny 3-{N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-N-[4-(4-kyánfeny)-1,3-tiazol-2-yl]-amino}-propiónovej,

látka 4.2, II, R¹ = -CH₂-CH₂-COOC₂H₅

V 900 ml toluénu sa rozpustí 44,8 g 4-{2-[N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitrilu a po pridaní 25,92 ml etylesteru kyseliny akrylovej, 32,98 g uhličitanu draselného a 7,7 g tetrabutylamóniumbromidu sa reakčná zmes zahrieva 24 hodín do varu pod spätným chladičom. Po ochladení, zriedení vodou a dekantácií sa organický podiel vysuší bezvodým síranom sodným, filtrát sa zahustí do sucha, získaný olej sa rozpustí v diizopropyléteri

a filtruje sa takto získaný roztok cez vrstvu silikagélu. Zahustením filtrátu sa získa živcový podiel, ktorý sa prevedie pridaním kyseliny oxálovej na bielu kryštalickú látku, t. t. 225 °C, výťažok 84 %.

Príprava V

Dihydrochlorid 4-{2-[N-(piperidín-4-yl)-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitrilu,

látka 5.1, III, R¹ = H

Táto zlúčenina sa získa pôsobením chlórhrvčianov, ako je to opísané v Tetrah. Letters 24, č. 31, 3233 - 3226 (1983) a najmä potom pôsobením 1-chlóretylesteru kyseliny chlórhrvčej, pozri J. Org. Chem. 49, 2081 - 2082 (1984).

K roztoku 18 g 4-{2-[N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitrilu v 250 ml 1,2-dichlórétanu sa pridá 6,2 g 1,8-bis-dimetylamino-naftalénu, reakčná zmes sa vychladí na 0 °C, pridá sa 10,4 ml 1-chlóretylesteru kyseliny chlórhrvčej a za nezmenenej teploty sa reakčná zmes mieša 30 minút; ďalej sa zahrieva vyše 3 hodiny k varu pod spätným chladičom a zvyšok, ktorý sa získa zahustením do sucha, sa rozpustí v 250 ml metanolu. Roztok sa zahrieva do varu pod spätným chladičom 2 hodiny, ochladí sa, pridá sa 250 ml dietyléteru, vylúčený podiel sa odsaje, premyje éterom a sušením sa získa vo výťažku 87 % látka, vo forme béžových kryštalíkov, t. t. 266 °C.

Dihydrochlorid 4-{2-[N-(piperidín-4-yl)-N-metyl-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitrilu,

látka 5.2, III, R¹ = CH₃

Táto látka bola pripravená rovnakým postupom ako látka 5.1, t. j. debenzyláciou 4-{2-[N-(1-benzylpiperidín-4-yl)-N-metyl-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitrilu. Vo výťažku 67 % sa získajú béžové kryštalíky, t. t. 175 °C.

Dihydrochlorid etylesteru 3-{N-[4-(4-kyánfeny)-1,3-tiazol-2-yl]-N-(piperidín-4-yl)-amino}-propiónovej kyseliny,

látka 5.3, III, R¹ = -CH₂-CH₂-COOC₂H₅

Táto látka bola získaná podobným postupom ako zlúčenina 5.1 debenzylovaním etylesteru kyseliny 3-{N-[1-benzylpiperidín-4-yl)-N-[4-(4-kyánfeny)-1,3-tiazol-2-yl]-amino}-propiónovej. Vo výťažku 70 % vzniknú biele kryštalíky, t. t. 140 °C.

Príprava VI

Metylester kyseliny {4-[4-(4-kyánfeny)-1,3-tiazol-2-yl]-amino]-piperidín-1-yl}-octovej

Látka 6.1, IV, R¹ = H, A = CH₂, R = CH₃

Do roztoku 150 ml N,N-dimetylformamidu s obsahom 14,8 g dihydrochloridu 4-{2-[(piperidín-4-yl)-amino]-1,3-tiazol-4-yl}-benzonitrilu sa pridá 17,75 g uhličitanu draselného a 4,3 ml metylesteru kyseliny brómoctovej a reakčná zmes sa vyhrieva 2 hodiny na 50 °C. Po naliatí do vody sa vzniknutá látka extrahuje do etylesteru kyseliny octovej, organický roztok sa premyje vodou, načo po vysušení bezvodým síranom sodným a filtrácii sa roztok zahustí

vo vákuu. Zvyšok kryštalizuje z diizopropyléteru vo forme béžových kryštálikov, t. t. 172 °C, výťažok 86 %.

Etylester kyseliny 3-{N-[4-(4-kyánfenyl)-1,3-tiazol-2-yl]-N-(1-etoxykarbonylmetyl)-piperidín-4-yl]-amino}propiónovej

Látka 6.2, IV, $R^1 = -CH_2-CH_2-COOC_2H_5$, $A = CH_2$ a $R = C_2H_5$

Táto zlúčenina sa získa postupom opísaným pre látku 6.1 N-alkylovaním dihydrochloridu etylesteru kyseliny 3-{N-[4-(4-kyánfenyl)-1,3-tiazol-2-yl]-N-(piperidín-4-yl)-amino}-propiónovej pôsobením etylesteru kyseliny bróm-octovej. Výsledkom je bezfarebný živcový produkt, výťažok 85 %.

1H NMR (DMSI- d_6): δ 1,16 (m, 6H), 1,73 - 1,96 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H).

Príprava VII

Metylester kyseliny 3-{4-[4-(4-kyánfenyl)-1,2-tiazol-2-yl]-amino}-piperidín-1-yl}-propiónovej

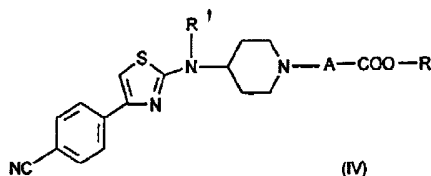
Látka 7.1

Táto zlúčenina bola pripravená Michaelovou reakciou použitím α,β nenasýteného esteru a alkanolu, pozri Org. Reactions, zv. 10, 173 (1967).

V 30 ml metanolu sa rozpustia 2 g dihydrochloridu 4-{2-[(piperidín-4-yl)-amino]-1,3-tiazol-4-yl]-benzotrifluoridu a pridá sa najprv 1,64 ml trietylaminu, ďalej 0,55 ml etylesteru kyseliny akrylovej a reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom hodinu. Zvyšok po zahutnení do sucha sa čistí chromatografovaním na silikagéli za eluovania zmesou dichlórmetánu a metanolu (95/5). Zahutnením frakcií s obsahom produktu sa získajú biele kryštáliky, t. t. 154 °C, výťažok 72 %.

Podľa postupov z príprav VI a VII sa môžu pripraviť látky 6.3 až 7.2, opísané v tabuľke I.

Tabuľka I



Látka	R^1	-A-COO-R	t. t. °C, SoZ
6.3	H	$-CH-COOCH_3$ $ $ $COOCH_3$	203
6.4	H	$-CH-COOCH_3$ $ $ $COOCH_3$	200, 2HCl
6.5	$-CH_3$	$-CH_2-COOCH_3$	107
6.6	H	$-CH_2-COOt-Bu$	50
6.7	H	$-CH_2-COOC_2H_5$	153
6.8	H	$-CH-CH_3$ $ $ $COOC_2H_5$	113

Látka	R^1	-A-COO-R	t. t. °C, SoZ
6.9	H	$-CH-COOCH_3$ $ $ $COOC_2H_5$	134
6.10	H	$-CH-COOCH_3$ $ $ $COOC_2H_5$	78
6.11	$-CH_2-$ (phenyl)	$-CH_2-COOCH_3$	138
6.12	$-CH_2COOC_2H_5$	$-CH_2-COOCH_3$	Résine
6.13	$-CH_2-COOCH_3$	$-CH_2-COOCH_3$	93
6.14	$-(CH_2)_3-COOC_2H_5$	$-CH_2COOC_2H_5$	110 ; 2 HCl
6.15	$-CH_2-$ (4-ethoxyphenyl)	$-CH_2-COOCH_3$	110 ; 2 HCl
6.16	$-(CH_2)_2-COOCH_3$	$-CH_2-COOCH_3$	Résine
7.2	H	$-CHCH_2-COOCH_3$ $ $ $COOCH_3$	134

Príklad 1

Hydrochlorid metylesteru kyseliny {4-[4-[4-(amino iminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-ylamino]-piperidín-1-yl}-octovej

I $Y = H$, $-A-COOR = -CH_2COOCH_3$, $R^1 = H$

Táto látka, práve tak ako zlúčenina z príkladu 2, sa pripraví reakciou podľa Pinera, pozri Organic Functional Group Preparation, Sandler S. a Karo W., 1989, 12, III, druhé vydanie.

Za teploty okolo 0 °C sa nasýti 150 ml metanolu plynným chlorovodíkom a po pridaní 10,33 g metylesteru kyseliny {4-[4-(4-kyánfenyl)-1,3-tiazol-2-ylamino]-piperidín-1-yl}-octovej (látka 6.1) sa nechá stáť reakčná zmes za teploty 4 °C cez noc. Potom sa reakčná zmes zahutí bez zahrievania do sucha, zvyšok sa zriedi pridaním 150 ml metanolu a roztok sa prebubláva amoniakom až k dosiahnutiu bázeckej hodnoty pH. Ďalej sa reakčná zmes zahrieva do varu pod spätným chladičom 2 hodiny, zahutí sa do sucha a zvyšok sa čistí chromatografovaním na kolóne silikagéli za eluovania zmesou dichlórmetánu a metanolu (objemovo 8/2). Koncentrovaním frakcií, obsahujúcich produkt, sa získajú vo výťažku 69 % žlté kryštály s t. t. 150 °C.

Príklad 2

Hydrochlorid etylesteru kyseliny 3-{N-[4-[4-(aminoinimetylfenyl)-1,3-tiazol-2-yl]-N-(1-etoxykarbonylmetyl)piperidín-4-yl]-amino}-propiónovej

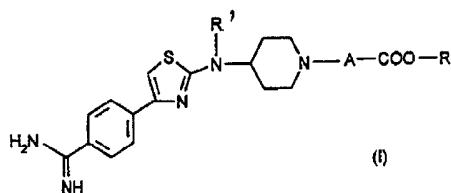
I $Y = H$, $-A-COOR = -CH_2COOC_2H_5$, $R^1 = -CH_2-CH_2-COOC_2H_5$

Rožtok 1,25 g etylesteru kyseliny 3-{N-[4-[4-kyánfenyl]-1,3-tiazol-2-yl]-N-(1-etoxykarbonylmetyl)piperidín-4-yl]-amino}-propiónovej (látka 6.2) v 25 ml etanolu sa nasýti za chladenia na 0 °C plynným chlorovodíkom a reakčná zmes sa potom nechá za teploty 4 °C cez noc. Zahutí sa potom ďalej bez zahrievania do sucha, zvyšok sa zriedi pridaním 40 ml etanolu a ďalej sa reakčnou zmesou prebubláva

va plynný amoniak až do dosiahnutia bázičkej hodnoty pH. Reakčná zmes sa ďalej zahrieva 2 hodiny do varu pod spätným chladičom a po zahutnení do sucha sa zvyšok čistí chromatografovaním na kolóne silikagélu za eluovania zmesou dichlórmetánu a metanolu (objemovo 8/2). Koncentrovaním frakcií, obsahujúcich produkt, sa získajú žlté kryštály produktu s t. t. 156 °C. Výťažok: 76 %.

Použitím postupov z príkladov 1 a 2 sa uskutočnia príklady 3 až 17, pozri tabuľka II:

Tabuľka II



Príklad	R ¹	-A-COO-R	t. t. °C, soľ
3	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOCH}_3 \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	80, HCl
4	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{---COOCH}_3 \end{array}$	128, HCl
5	H	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---COOCH}_3$	110, HCl
6	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	180, HCl
7	-CH ₃	$\text{---CH}_2\text{---COOCH}_3$	239, HCl
8	H	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{---C---CH}_3 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	167, HCl
9	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_3 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	150, HCl
10	H	$\text{---CH}_2\text{---COOC}_2\text{H}_5$	140, HCl
11	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	169, HCl
12	$\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---COOCH}_3$	190, HCl
13	$\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---COOCH}_3$	229, HCl
14	$\text{---CH}_2\text{---COOCH}_3$	$\text{---CH}_2\text{---COOCH}_3$	247, HCl
15	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$\text{---CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	120, HCl
16	$\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{COOCH}_3$	175, HCl
17	$\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---COOCH}_3$	$\text{---CH}_2\text{COOCH}_3$	233, HCl

Príklad 18

Trihydrochlorid kyseliny {4-[4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-ylamino]-piperidín-1-yl]-octovej

I, Y = H, -A-COOR = -CH₂COOH, R¹ = H

Do 20 ml 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa pridá 1g hydrochloridu metylesteru kyseliny {4-[4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-ylamino]-piperidín-1-yl]-octovej (z príkladu 1) a reakčná zmes sa vyhrieva do varu pod spätným chladičom 5 hodín. Po zahutnení do sucha sa kryštalizuje zvyšok z acetónu a získajú sa tak biele kryštály s t. t. 216 °C. Výťažok: 96 %.

Príklad 19

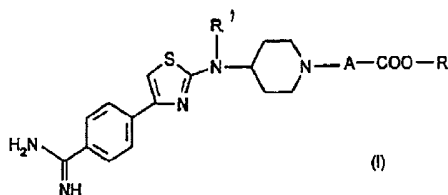
Trihydrochlorid kyseliny 3-{N-[4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl]-N-(1-karboxymetylpiperidín-4-yl)-amino}-propiónovej

I, Y = H, -A-COO-R = -CH₂COOH, R¹ = -CH₂-CH₂-COOH

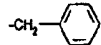
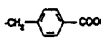
Do 25 ml 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vnesie 700 mg hydrochloridu etylesteru kyseliny 3-{N-[4-[4-(aminoimino-metyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl]-N-(1-etoxykarbonyl-metylpiperidín-4-yl)-amino}-propiónovej (príklad 2) a reakčná zmes sa zahrieva 5 hodín do varu pod spätným chladičom. Po zahutnení do sucha sa kryštalizovaním zvyšku z acetónu získajú biele kryštály, t. t. 215 °C. Výťažok 80 %.

Podľa postupov z príkladov 18 a 19 sa vykonajú príklady 20 až 30, uvedené v tabuľke III.

Tabuľka III



Príklad	R ¹	-A-COO-R	t. t. °C, soľ
20	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{---COOH} \end{array}$	105, 3HCl
21	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	244, 3HCl
22	-CH ₃	$\text{---CH}_2\text{---COOH}$	226, 3HCl
23	H	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---COOH}$	230, 3HCl
24	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_3 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	228, 3HCl
25	H	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{---C---CH}_3 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	256, 3HCl
26	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	250, 3HCl

Príklad	R ¹	-A-COO-R	t. t. °C, Sel
27		-CH ₂ -COOH	245, 3 HCl
28	-CH ₂ -COOH	-CH ₂ -COOH	220, 3HCl
29		-CH ₂ -COOH	295, 3HCl
30	-CH ₂ COOH	-CH ₂ -COOH	100, 3HCl

Príklad 31

Metyléster kyseliny {4-[4-[4-(aminoetoxykarbonylimino-metyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-amino]-piperidín-1-yl)-octovej

I, Y = -COOCH₂CH₃, -A-COO-R = -CH₂COOCH₃, R¹ = H

Do roztoku 1 g hydrochloridu metylesteru kyseliny {4-[4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-amino]-piperidín-1-yl)-octovej (príklad 1) v 20 ml N,N-dimetylformamidu sa za prítomnosti 0,71 ml trietylaminu prívapkáva za udržiavania teploty reakčnej zmesi na 0 °C 0,25 ml etylesteru kyseliny chlórnavčej, reakčná zmes sa nechá potom 15 minút pri uvedenej teplote a ďalej sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Ďalej sa reakčná zmes vleje do vody s následnou extrakciou do etylesteru kyseliny octovej. Organický podiel sa premyje vodou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a filtrát sa zahusť do sucha. Kryštalizáciu zvyšku z izopropyléru sa izolujú biele kryštály, t. t. 194 °C, výťažok 76 %.

Príklad 32

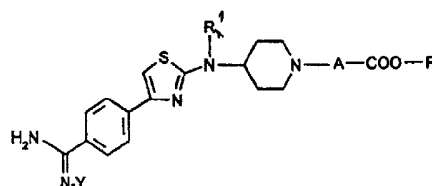
Etyléster kyseliny 3-{N-[4-[4-(amino-N-etoxykarbonyl-imino)-metyl]-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl)-N-(1-etoxykarbonyl-metylpiperidín-4-yl)-amino}-propiónovej








I, Y = -COOC₂H₅, -A-COO-R = -CH₂COOC₂H₅, R¹ = -CH₂-CH₂-COOC₂H₅

Do roztoku 1,5 g hydrochloridu etylesteru kyseliny 3-{N-[4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl)-N-(1-etoxykarbonylmetylpiperidín-4-yl)-amino}-propiónovej (pozri príklad 2) v 20 ml N,N-dimetylformamidu sa prívapkáva za prítomnosti 0,84 ml trietylaminu a za udržiavania teploty reakčnej zmesi na 0 °C 0,29 ml etylesteru kyseliny chlórnavčej. Reakčná zmes sa nechá v pokoji pri tejto teplote 15 minút, potom sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Po vliatí do vody sa reakčná zmes extrahuje do etylesteru kyseliny octovej, organický roztok sa premyje vodou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a po filtrácii sa filtrát zahusť do sucha. Kryštalizovaním zvyšku z izopropyléru sa izolujú biele kryštály s t. t. 130 °C, výťažok 78 %.

Použitím postupov z príkladov 31 a 32 sa vykonajú príklady 33 až 41, opísané v tabuľke III, a to reakciou derivátov opísaných v tabuľke II so zodpovedajúcimi esterami kyseliny chlórnavčej Cl-COO-R².

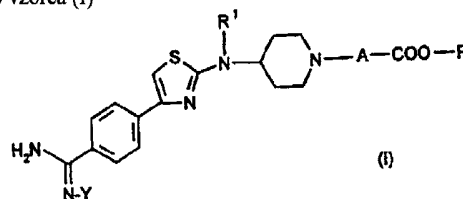
Tabuľka 4



Príklad	Y	R ₂ ²	-A-COO-R	t. t. °C
33	-COOCH ₃	H	-CH ₂ -COOCH ₃	203
34	-COOC ₂ H ₅	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	189
35	-COOCH ₃	H		204
36	-COOC ₂ H ₅	H		108
37	-COOC ₂ H ₅	H		124
38	-COOC ₂ H ₅	H		182
39	-COOC ₂ H ₅		-CH ₂ -COOCH ₃	133
40	-COOCH ₃		-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	115
41	-COOCH ₃		-CH ₂ -COOCH ₃	134

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, všeobecného vzorca (I)



kde

R¹ znamená vodík, alkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s tromi až ôsmimi atómami uhlíka, aralkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkylovej časti a so šiestimi až desiatimi atómami uhlíka v arylovej časti, skupinu alkoxykarbonyl-alkylovú alebo (alkoxykarbonylaryl)-alkylovú s alkoxylovými a alkylovými časťami vždy s jedným až tromi atómami uhlíka a s arylovými časťami so šiestimi až desiatimi atómami uhlíka, skupinu karboxyalkylovú alebo (karboxyaryl)-alkylovú s alkylovými podielmi s jedným až tromi atómami uhlíka a s arylovými časťami so šiestimi až desiatimi atómami uhlíka,

A znamená buď

(i) skupinu metylénovú, prípadne mono- či disubstituovanú raz či dvakrát alkylovou skupinou s jedným až piatimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou s alkoxylovou časťou s jedným až piatimi atómami uhlíka, alkoxy-

karbonylalkylovou skupinou s alkoxylovými a alkylovými časťami s jedným až piatimi atómami uhlíka, skupinou karboxyalkylovou s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkylovej časti,

skupinou fenylovou či benzylovou, nesubstituovanou či substituovanou na aromatickom jadre alkylovou skupinou s jedným až piatimi atómami uhlíka alebo halogénom alebo

(ii) skupinou etylénovou,

R znamená vodík, alkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka, arylovú či aralkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkylovej časti a šesť až desať atómov uhlíka v arylovej časti, pričom aromatické cykly uvedených skupín sú substituované alebo nesubstituované halogénom,

Y znamená vodík, skupinu vzorca $-COOR^2$, kde R^2 znamená alkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka, ako aj ich soli.

2. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, podľa nároku 1,

kde Y znamená vodík, A znamená metylénovú skupinu, prípadne monosubstituovanú

alkylovú s jedným až piatimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkylovej časti,

alkoxykarbonylalkylovú skupinu, kde alkoxylové i alkylové časti obsahujú jeden až päť uhlíkových atómov, karboxyalkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo

skupinu fenylovú alebo benzylovú nesubstituovanú alebo substituovanú na aromatickom jadre alkylovou skupinou s jedným až piatimi atómami uhlíka alebo halogénom a R^1 znamená vodík, skupinu metylovú, karboxyalkylovú alebo alkoxykarbonylalkylovú,

alebo ich soli.

3. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, podľa nároku 1,

kde Y znamená skupinu vzorca $-COOR^2$ a A znamená metylénovú skupinu, prípadne monosubstituovanú,

alkylovú s jedným až piatimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkoxylovej časti,

alkoxykarbonylalkylovú skupinu, kde alkoxylové i alkylové časti obsahujú jeden až päť uhlíkových atómov, karboxyalkylovú skupinu s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo

skupinu fenylovú alebo benzylovú nesubstituovanú alebo substituovanú na aromatickom jadre alkylovou skupinou s jedným až piatimi atómami uhlíka alebo halogénom a

kde R^2 má významy, ako boli uvedené pre všeobecný vzorec (I),

ako aj ich soli.

4. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, podľa nárokov 1 až 3, kde A znamená skupinu metylénovú alebo ich soli.

5. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, podľa nárokov 1 až 4, kde R^1 znamená vodík, skupinu karboxyalkylovú alebo alkoxykarbonylalkylovú, R znamená vodík, metylovú či etylovú skupinu,

alebo ich soli.

6. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, podľa nárokov 1 až 5, kde R znamená metylovú či etylovú skupinu.

7. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, podľa nároku 1, ďalej uvedených vzorcov:

a) metylester kyseliny (4-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-amino}-piperidín-1-yl)-octovej,

b) kyselina (4-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-amino}-piperidín-1-yl)-octová,

c) metylester kyseliny (-{4-[4-(amino-(N-etoxykarbonyl-imino)-metyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-amino}-piperidín-1-yl)-octovej,

d) etylester kyseliny (4-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-amino}-piperidín-1-yl)-octovej,

e) etylester kyseliny (4-{4-[4-(amino-(N-etoxykarbonyl-imino)metyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-amino}-piperidín-1-yl)-octovej,

f) kyselina (4-{4-[4-(aminoiminometyl)-fenyl]-1,3-tiazol-2-yl-N-karboxymetyl-amino}-piperidín-1-yl)-octová,

g) etylester kyseliny 3-[N-{4-(4-(aminoiminometyl)-fenyl)-1,3-tiazol-2-yl}-N-(1-etoxykarbonylmetylpiperidín-4-yl)amino]-propiónovej,

h) kyselina 3-[N-{4-(4-(aminoiminometyl)-fenyl)-1,3-tiazol-2-yl}-N-(1-karboxymetylpiperidín-4-yl)amino]-propiónová,

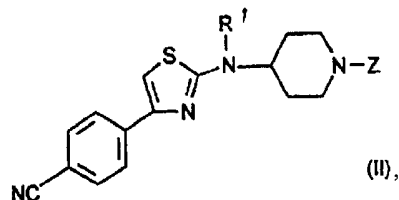
i) etylester kyseliny 3-[N-{4-(4-(amino(N-etoxykarbonylimino)-metyl)-fenyl)-1,3-tiazol-2-yl}-N-(1-etoxykarbonylmetyl-piperidín-4-yl)amino]-propiónovej a ich soli.

8. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, podľa jedného z nárokov 1 až 7 v racemickej či enantiomérskej forme, a ich soli.

9. Substituované deriváty 4-fenyltiazolov, podľa jedného z nárokov 1 až 8, v ktorých je látka všeobecného vzorca vo forme hydrochloridu, hydrobromidu, sulfátu, octanu, hydrogensulfátu, dihydrogenfosfátu, metánsulfonátu, metylsulfátu, soli kyseliny maleínovej, fumarovej, niektorej zo sulfónových, 2-naftalénsulfónovej, glykolovej, glukónovej, citrónovej, izetiónovej, benzoovej, salicylovej, askorbovej, vínnej, jantárovej, mliečnej, glutarovej, toluénsulfónovej alebo ako soľ anorganickej bázy, napríklad soľ alkalického kovu, ako je sodík.

10. Spôsob prípravy substituovaných derivátov 4-fenyltiazolov všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

a) zlučnina všeobecného vzorca (II) sa zbaví skupiny chrániacej cyklickú amino-funkciu



(II),

kde

R^1 má významy ako boli uvedené vo všeobecnom vzorci (I) a pokiaľ Z znamená benzylovú skupinu, jej odštiepenie sa môže vykonať pôsobením chloroformiátu,

b) takto získaná zlučnina všeobecného vzorca (III) sa alkyluje na dusíkovom atóme reakciou

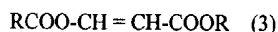
(i) buď s halogénovaným derivátom všeobecného vzorca (I)



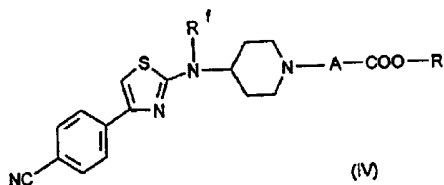
kde X znamená nukleofúgnu skupinu, ako je skupina tosylová alebo halogén, výhodne chlór či bróm a A a R majú významy, ako boli uvedené pri všeobecnom vzorci (I), a to v rozpúšťadle, ako je napríklad niektorý z alkanolov alebo dimetylformamid za prítomnosti alkalického činidla, ako je uhličitan alkalického kovu alebo trietylamín, alebo

(ii) Michaelovou reakciou s α,β -nenasýteným esterom vzorca (2) alebo (3)



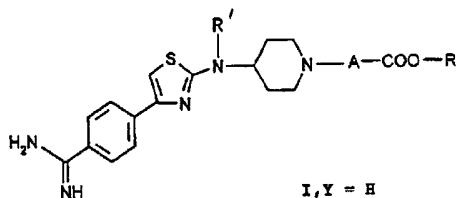


v prostredí alkanolu s tým, že, R má významy, ako boli uvedené pri všeobecnom vzorci (I) a získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca (IV)



kde A, R a R¹ majú významy ako boli uvedené pri všeobecnom vzorci (I),

c) získaná zlúčenina sa spracuje podľa Pinnera tak, že sa pôsobí na nitril všeobecného vzorca (IV) v kyslom prostredí a v alkanole za vzniku imidátovej soli, na ktorú sa potom pôsobí aminom, napríklad amoniakom za vzniku amidínu vzorca



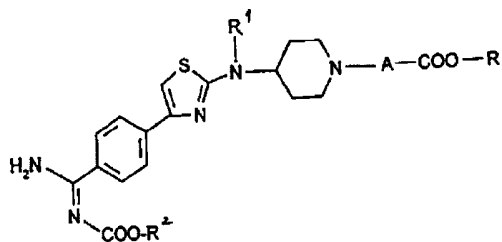
zodpovedá vzorcu (I), ale Y=H,

kde A, R a R¹ majú významy, ako to bolo uvedené pri všeobecnom vzorci (I) s tým, že získaná látka zodpovedá všeobecnému vzorcu (I), kde Y znamená H,

d) ak je to potrebné, potom sa pôsobí na amidín zo stupňa c) esterom kyseliny chlórhravčej vzorca



kde R² má významy, ako boli uvedené pri všeobecnom vzorci (I), v rozpúšťadle, ako je dimetylformamid v alkalickom prostredí, napríklad za prítomnosti trietylaminu alebo uhličitanu alkalického kovu a získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca



ktorá zodpovedá zlúčenine všeobecného vzorca (I), kde Y znamená skupinu vzorca -COO-R² a R¹, R², A a R majú významy ako boli uvedené pri všeobecnom vzorci (I), alebo

e) v prípade potreby sa hydrolyzuje esterový prekurzor, zodpovedajúci látke zo stupňa (c), napríklad v kyslom prostredí za prítomnosti kyseliny chlorovodíkovej za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R znamená vodík alebo zodpovedajúce soli.

11. Farmaceutický prípravok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje terapeuticky účinnú dávku najmenej jedného substituovaného derivátu 4-fenyliazolov

podľa jedného z nárokov 1 až 9 spolu s najmenej jedným farmaceuticky vhodným nosičom.

12. Farmaceutický prípravok vo forme dávkovej jednotky, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje terapeuticky účinnú dávku najmenej jedného substituovaného derivátu 4-fenyliazolov podľa nárokov 1 až 9 spolu s najmenej jedným farmaceuticky vhodným nosičom.

13. Farmaceutický prípravok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 0,01 až 500 mg jedného substituovaného derivátu 4-fenyliazolov podľa jedného z nárokov 1 až 9, spolu s najmenej jedným farmaceuticky vhodným nosičom.

Koniec dokumentu